

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Waylivra 285 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 200 mg воланесорсен натрий, еквивалентно на 190 mg воланесорсен (volanesorsen).

Всяка еднодозова предварително напълнена спринцовка съдържа 285 mg воланесорсен в 1,5 ml разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор с рН приблизително 8 и осмоларитет 363-485 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Waylivra е показан като допълнение към диетата при възрастни пациенти с генетично потвърден фамилен синдром на хиломикронемия (FCS) и с висок риск от развитие на панкреатит, при които резултатите от диетата и лечението за понижаване на триглицеридите са незадоволителни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението трябва да се започне и да остане под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с FCS. Преди започване на лечението с Waylivra трябва да се изключат вторични причини за хипертриглицеридемията (напр. неконтролиран диабет, хипотиреоидизъм) или да се лекуват по подходящ начин.

Препоръчителната начална доза е 285 mg в 1,5 ml, инжектирана подкожно веднъж седмично за три месеца. След 3 месеца честотата на прилагане трябва да се намали до 285 mg на всеки 2 седмици.

Лечението обаче трябва да се преустанови при пациенти с понижаване на серумните триглицериди < 25% или които не успяват да постигнат серумни триглицериди под 22,6 mmol/l след 3 месеца при 285 mg воланесорсен седмично.

След 6-месечно лечение с воланесорсен трябва да се обмисли повишаване на честотата на приложение до 285 mg седмично, ако отговорът е недостатъчен по отношение на намаляване на серумните триглицериди, оценен от наблюдаващия опитен специалист, и при условие че броят на тромбоцитите е в границите на нормата. Дозата на пациента трябва отново да се титрира низходящо до 285 mg на всеки 2 седмици, ако по-високата доза от 285 mg веднъж седмично не осигури значимо допълнително намаляване на триглицеридите след 9 месеца.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се инжектират в един и същ ден от седмицата, съгласно определената от лекаря честота на приложение.

Ако бъде пропусната доза и това се забележи в рамките на 48 часа, пациентът трябва да бъде инструктиран да инжектира пропуснатата доза възможно най-скоро. Ако това не бъде забелязано в рамките на 48 часа, тази доза трябва да бъде пропусната и да се постави следващата планирана инжекция.

Мониторинг на тромбоцитите и корекции на дозата

Преди започване на лечението трябва да се изследва броят на тромбоцитите. Ако броят на тромбоцитите е под $140 \times 10^9/l$, следва да се направи друго измерване приблизително една седмица по-късно за преценка. Ако броят на тромбоцитите остане под $140 \times 10^9/l$ при второто измерване, лечението с Waylivra не трябва да започва (вж. точка 4.3).

След започване на лечението нивата на тромбоцитите при пациентите трябва да се мониторира най-малко на всеки две седмици в зависимост от броя на тромбоцитите.

Лечението и мониторингът трябва да се коригират според лабораторните стойности в съответствие с Таблица 1.

При всяко временно прекъсване или преустановяване на приложението при пациент, поради тежка тромбоцитопения, ползите и рисковете от възобновяване на лечението след като броят на тромбоцитите стане $\geq 100 \times 10^9/l$, трябва да бъдат внимателно обмислени. При пациенти, при които лечението е преустановено, трябва да се направи консултация с хематолог преди то да бъде възобновено.

Таблица 1. Препоръки за мониторинг и лечение с Waylivra

Брой тромбоцити ($\times 10^9/l$)	Доза (285 mg предварително напълнена спринцовка)	Честота на мониторинг
Нормален (≥ 140)	Начална доза: седмично След 3 месеца: на всеки 2 седмици	На всеки 2 седмици
100 до 139	На всеки 2 седмици	Седмично
75 до 99	Временно прекъсване на лечението за ≥ 4 седмици и възобновяване на лечението след достигане на нива на тромбоцитите $\geq 100 \times 10^9/l$	Седмично
50 до 74 ^a	Временно прекъсване на лечението за ≥ 4 седмици и възобновяване на лечението след достигане на нива на тромбоцитите $\geq 100 \times 10^9/l$	На всеки 2-3 дни
Под 50 ^{a, b}	Окончателно прекратяване на лечението Препоръчват се глюкокортикоиди	Ежедневно

^a Вижте точка 4.4 за препоръки относно употребата на антиагреганти/НСПВС/антикоагуланти.

⁶ Необходимо е консултация с хематолог, за да се преразгледа ползата/риска за възможно по-нататъшно лечение с воланесорсен.

Специални популации

Популация в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти в старческа възраст. Има ограничени клинични данни за пациенти на 65 и повече години (вж. точки 5.1 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Безопасността и ефикасността при пациенти с тежко бъбречно увреждане не са установени и тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Пациенти с чернодробно увреждане

Този лекарствен продукт не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Лекарственият продукт не се метаболизира чрез ензимната система цитохром Р450 в черния дроб, поради което при пациенти с чернодробно увреждане няма вероятност да се изисква коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт при деца и юноши под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен само за подкожно приложение. Да не се прилага интрамускулно или интравенозно.

Всяка предварително напълнена спринцовка е само за еднократна употреба.

Waylivra трябва да се проверява визуално преди приложение. Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен до бледожълт. Ако разтворът е мътен или съдържа видими частици, съдържанието не трябва да се инжектира и лекарственият продукт трябва да се върне в аптеката.

Първата инжекция, приложена от пациента или болногледача, трябва да се извършва под ръководството на подходящо квалифициран медицински специалист. Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат обучени за прилагането на този лекарствен продукт в съответствие с листовката за пациента.

Предварително напълнената спринцовка трябва да се остави да достигне стайна температура преди инжектирането. Тя трябва да се извади от хладилника (2°C до 8°C) най-малко 30 минути преди употреба. Не трябва да се използват други методи за затопляне. Нормално е да видите голям въздушен мехур. Не се опитвайте да премахнете въздушния мехур.

Важно е да се редуват местата за инжектиране. Местата за инжектиране включват корема, горната част на бедрото или външната част на мишницата. Ако се инжектира в мишницата, инжекцията трябва да се постави от друг човек. Трябва да се избягва инжектиране в областта на талията и на други места, където може да възникне натиск или триене от облеклото. Този лекарствен продукт не трябва да се инжектира в татуировки, бенки, родилни белези, синини, обриви или области, където кожата е болезнена, зачервена, твърда, натъртена, наранена, изгорена или възпалена.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Хронична тромбоцитопения или тромбоцитопения с неизяснен произход. Лечението не трябва да се започва при пациенти с тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $< 140 \times 10^9/l$).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тромбоцитопения

Wayliva много често се свързва с намаляване на броя на тромбоцитите при пациенти с FCS, което може да доведе до тромбоцитопения (вж. точка 4.8). Пациентите с по-ниско телесно тегло (под 70 kg) може да са по-податливи на тромбоцитопения по време на лечението с този лекарствен продукт. По време на лечението с този лекарствен продукт при пациенти с FCS е важно да се извършва внимателен мониторинг за тромбоцитопения (вж. точка 4.2). Препоръките за корекции на честотата на мониторинга и прилагането са посочени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

Прекратяването на приема на антиагреганти/НСПВС/антикоагуланти трябва да се има предвид при тромбоцититни нива $< 75 \times 10^9/l$. Лечението с тези лекарствени продукти трябва да се преустанови при тромбоцититни нива $< 50 \times 10^9/l$ (вж. точка 4.5).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да съобщават на своя лекар при поява на признаци на кървене, които може да включват петехии, спонтанно насиняване, субконюнктивално кървене или друго необичайно кървене (включително кръвотечение от носа, венците, в изпражненията или необичайно тежко менструално кървене), скованост на врата, нетипично силно главоболие или продължително кървене.

Нива на LDL-C

При лечение с Wayliva нивата на LDL-C могат да се повишат, но обикновено ще останат в границите на нормата.

Бъбречна токсичност

Бъбречна токсичност е наблюдавана след приложение на воланесорсен и други подкожно и интравенозно прилагани антисенс олигонуклеотиди. Препоръчва се проследяване за наличието на нефротоксичност чрез рутинно изследване на урината с тест-ленти на тримесечие. В случай на положителна оценка, трябва да се извърши по-широка оценка на бъбречната функция, включително серумен креатинин и 24-часова урина за количествено определяне на протеинурията и оценка на креатининовия клирънс. Лечението трябва да се преустанови, ако се регистрира протеинурия с $\geq 500 \text{ mg}/24 \text{ часа}$ или повишаване на серумния креатинин $\geq 0,3 \text{ mg}/\text{dl}$ ($26,5 \text{ }\mu\text{mol}/l$), което е $> \text{ULN}$, или креатининов клирънс, изчислен по уравнението на СКД-EPI на $\leq 30 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. Лечението трябва да се преустанови и при каквито и да е клинични симптоми или признаци на бъбречно увреждане в очакване на предишните потвърждаващи оценки.

Хепатотоксичност

Повишаване на чернодробните ензими е наблюдавано след приложение на други подкожно и интравенозно прилагани антисенс олигонуклеотиди. Мониторинг за хепатотоксичност чрез оценка на серумните чернодробни ензими и билирубин трябва да се извършва на тримесечна база. Лечението трябва да се преустанови, ако има еднократно повишаване на ALT или AST $> 8 \times \text{ULN}$ или увеличение $> 5 \times \text{ULN}$, което продължава ≥ 2 седмици, или по-малко увеличаване на ALT или AST, което е свързано с общ билирубин $> 2 \times \text{ULN}$ или INR $> 1,5$. Лечението трябва да се преустанови и при каквито и да е клинични симптоми или признаци на чернодробно увреждане или хепатит.

Имуногенност и възпаление

Няма данни за променен профил на безопасност или клиничен отговор, свързани с наличието на анти-лекарствени антитела. При съмнение за образуване на анти-лекарствени антитела с клинично значим ефект, свържете се с притежателя на разрешението за употреба за обсъждане на изследването за антитела.

Мониторинг на възпалението трябва да се извършва чрез оценка на скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR) на тримесечна база.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 285 mg, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Не се очакват клинично значими фармакокинетични взаимодействия между воланесорсен и субстрати, индуктори или инхибитори на цитохром P450 (CYP) изоензимите и лекарствените транспортери. Не е известно дали понижаването на триглицеридите чрез воланесорсен и потенциалното последващо намаление на възпалението води до нормализиране на експресията на CYP изоензимите.

В клинични проучвания този лекарствен продукт е използван в комбинация с фибрати и рибени масла, без повлияване на фармакодинамиката или фармакокинетиката на лекарствения продукт. Няма съобщени нежелани реакции, свързани с лекарствени взаимодействия, по време на програмата за клинични проучвания, но това се базира на ограничени данни.

Ефектът на съпътстващо приложение на този лекарствен продукт с алкохол или лекарствени продукти, за които е известно, че имат потенциал за хепатотоксичност (например парацетамол), не е известен. Ако се развият признаци и симптоми на хепатотоксичност, употребата на хепатотоксичния лекарствен продукт трябва да се преустанови.

Антитромботични средства и лекарствени продукти, които могат да понижат броя на тромбоцитите

Не е известно дали рискът от кървене се повишава при едновременната употреба на воланесорсен и антитромботични средства или лекарствени продукти, които могат да намалят броя на тромбоцитите или да повлияят на тромбоцитната функция. Прекратяването на приема на антиагреганти/НСПВС/антикоагуланти трябва да се има предвид при тромбоцитни нива $< 75 \times 10^9/l$ и лечението с тези лекарствени продукти трябва да бъде преустановено при тромбоцитни нива $< 50 \times 10^9/l$ (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на воланесорсен при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на този лекарствен продукт по време на бременност.

Кърмене

При неклинични проучвания нивата на воланесорсен в млякото на мишки в период на лактация са били много ниски. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на много малки количества воланесорсен в млякото (вж. точка 5.3). Поради

ниската перорална бионаличност на този лекарствен продукт, се счита за малко вероятно тези ниски концентрации в млякото да доведат до системна експозиция от кърменето.

Не е известно дали воланесорсен или неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефекта на този лекарствен продукт върху фертилитета при хора. Воланесорсен няма ефект върху фертилитета при мишки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Воланесорсен не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични проучвания при пациенти с FCS най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са понижаване на броя на тромбоцитите (вж. точка 4.4), което се наблюдава при 40% от пациентите по време на основните проучвания, и реакции на мястото на инжектиране, наблюдавани при 82% от пациентите.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 2 представя нежеланите реакции от проучвания Фаза 3, при които пациентите с FCS получават подкожно воланесорсен.

Честотата на нежеланите реакции е определена съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред.

Таблица 2: Обобщение на нежеланите реакции в клинични проучвания при пациенти с FCS (N=86)

Системо-органен клас	Много чести (N, %)	Чести (N, %)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения (10, 12%)	Левкопения (2, 2%) Еозинофилия (1, 1%) Имунна тромбоцитопенична пурпура (1, 1%) Спонтанен хематом (1, 1%)
Нарушения на имунната система		Реакция на имунизация (3, 3%) Свърхчувствителност (1, 1%) Реакция, подобна на серумна болест (1, 1%)
Нарушения на метаболизма и храненето		Захарен диабет (1, 1%)

Системо-органен клас	Много чести (N, %)	Чести (N, %)
Психични нарушения		Безсъние (1, 1%)
Нарушения на нервната система		Главоболие (8, 9%) Хипоестезия (1, 1%) Пресинкоп (1, 1%) Ретинална мигрена (1, 1%) Синкоп (2, 2%) Замайване (1, 1%) Тремор (1, 1%)
Нарушения на очите		Конюнктивален кръвоизлив (1, 1%) Замъглено зрение (1, 1%)
Съдови нарушения		Хематом (3, 3%) Хипертония (1, 1%) Кръвоизлив (1, 1%) Горещи вълни (1, 1%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Епистаксис (3, 3%) Кашлица (1, 1%) Диспнея (2, 2%) Назална конгестия (1, 1%) Фарингеален оток (1, 1%) Хрипове (1, 1%)
Стомашно-чревни нарушения		Гадене (8, 9%) Диария (4, 5%) Сухота в устата (1, 1%) Гингивално кървене (1, 1%) Кървене в устата (1, 1%) Увеличение на паротидните жлези (1, 1%) Повръщане (4, 5%) Коремна болка (4, 5%) Абдоминална дистензия (1, 1%) Диспепсия (1, 1%) Подуване на венците (1, 1%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Еритема (4, 5%) Пруритус (4, 5%) Уртикария (3, 3%) Хиперхидроза (2, 2%) Обрив (3, 3%) Петехии (1, 1%) Екхимози (1, 1%) Нощни изпотявания (1, 1%) Папули (1, 1%)

Системо-органен клас	Много чести (N, %)	Чести (N, %)
		Хипертрофия на кожата (1, 1%) Подуване на лицето (1, 1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия (8, 9%) Артралгия (6, 7%) Болка в крайниците (5, 6%) Артрит (2, 2%) Болка в гърба (2, 2%) Мускулно-скелетна болка (2, 2%) Болка във врата (2, 2%) Мускулни спазми (1, 1%) Скованост на ставите (1, 1%) Миозит (1, 1%) Болка в челюстта (1, 1%) Полимиалгия ревматика (1, 1%)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия (1, 1%) Протеинурия (1, 1%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Еритема на мястото на инжектиране (67, 78%) Болка на мястото на инжектиране (38, 44%) Избледняване на мястото на инжектиране (37, 43%) Подуване на мястото на инжектиране (25, 29%) Пруритус на мястото на инжектиране (22, 26%) Промяна в цвета на мястото на инжектиране (19, 22%) Индурация на мястото на инжектиране (17, 20%) Кръвонасядане на мястото на инжектиране (10, 12%) Оток на мястото на инжектиране (10, 12%)	Астения (8, 9%) Умора (8, 9%) Хематом на мястото на инжектиране (7, 8%) Реакция на мястото на инжектиране (6, 7%) Уртикария на мястото на инжектиране (5, 6%) Затопяне на мястото на инжектиране (5, 6%) Студени тръпки (5, 6%) Пирексия (4, 5%) Сухота на мястото на инжектиране (4, 5%) Кръвоизлив на мястото на инжектиране (4, 5%) Хипоестезия на мястото на инжектиране (4, 5%) Везикули на мястото на инжектиране (3, 3%) Неразположение (2, 2%) Усещане за горещина (2, 2%) Грипоподобно заболяване (2, 2%) Дискомфорт на мястото на инжектиране (2, 2%)

Системо-органен клас	Много чести (N, %)	Чести (N, %)
		<p>Възпаление на мястото на инжектиране (2, 2%)</p> <p>Бучка на мястото на инжектиране (2, 2%)</p> <p>Болка (2, 2%)</p> <p>Парестезия на мястото на инжектиране (1, 1%)</p> <p>Круста на мястото на инжектиране (1, 1%)</p> <p>Папула на мястото на инжектиране (1, 1%)</p> <p>Оток (1, 1%)</p> <p>Болка в гърдите от несърдечен произход (1, 1%)</p> <p>Кръвоизлив на мястото на венепункция (1, 1%)</p>
Изследвания	Понижен брой на тромбоцитите (34, 40%)	<p>Повишен креатинин в кръвта (1, 1%)</p> <p>Повишена урея в кръвта (1, 1%)</p> <p>Понижен креатининов клирънс (1, 1%)</p> <p>Повишени трансаминази (1, 1%)</p> <p>Намален брой на белите кръвни клетки (1, 1%)</p> <p>Понижен хемоглобин (1, 1%)</p> <p>Повишени чернодробни ензими (1, 1%)</p> <p>Повишено международно нормализирано съотношение (1, 1%)</p>
Наранявания, отравяне и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Контузия (3, 3%)

Описание на избрани нежелани реакции

Тромбоцитопения

В основното проучване Фаза 3 при пациенти с FCS (проучването APPROACH) при 75% от пациентите с FCS, лекувани с воланесорсен, и 24% от пациентите на плацебо се наблюдава потвърдено намаление на броя на тромбоцитите под долната граница на нормата ($140 \times 10^9/l$); потвърдени намаления до под $100 \times 10^9/l$ са наблюдавани при 47% от пациентите, лекувани с воланесорсен, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо. В проучването APPROACH и откритото му продължение (CS7) пациентите, преустановили лечението поради нивата на тромбоцитите, включват 3 пациенти с брой на тромбоцитите $< 25 \times 10^9/l$, 2 с брой на тромбоцитите между $25 \times 10^9/l$ и $50 \times 10^9/l$ и 5 с брой на тромбоцитите между $50 \times 10^9/l$ и $75 \times 10^9/l$. Нито един от тези пациенти не е имал големи кръвоизливи и броят на тромбоцитите се е

възстановил до нормалния след преустановяване на лечението и прилагане на глюкокортикостероиди, когато това е медицински показано.

Имуногенност

При клиничните проучвания Фаза 3 (CS16 и APPROACH) 16% и 30% от пациентите, лекувани с воланесорсен, са положителни за антилекарствени антитела съответно по време на 6-месечно и 12-месечно лечение. Няма данни за променен профил на безопасност или клиничен отговор, свързани с наличие на антитела срещу лекарството, но това се базира на ограничени данни от дългосрочна употреба (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране, дефинирани като всяка локална кожна реакция на мястото на инжектиране, продължаваща повече от 2 дни, са настъпили при 82% от лекуваните с воланесорсен пациенти в проучването APPROACH и неговото открито разширение (CS7). Тези локални реакции са предимно леки и обикновено се манифестират с 1 или повече от следните симптоми: еритема, болка, сърбеж или локално подуване. Реакциите на мястото на инжектиране не са се появявали при всички инжекции и са довели до прекъсване на лечението при 1 пациент в проучването APPROACH.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с предозиране на този лекарствен продукт. В случай на предозиране, пациентите трябва внимателно да се наблюдават и да се прилага подходящо поддържащо лечение. Симптомите на предозиране се очаква да бъдат ограничени до конституционални симптоми и реакции на мястото на инжектиране.

Хемодиализата е малко вероятно да бъде от полза, като се има предвид, че воланесорсен се разпределя бързо в клетките.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: липидомодифициращи средства, други липидомодифициращи средства, АТС код: С10АХ18

Механизъм на действие

Воланесорсен е антисенс олигонуклеотид, предназначен да инхибира образуването на apoC-III, протеин, за който е известно, че регулира както обмяната на триглицеридите, така и чернодробния клирънс на хиломикроните и други богати на триглицериди липопротеини. Селективното свързване на воланесорсен към информационната рибонуклеинова киселина (иРНК) на apoC-III в 3' нетранслиран участък в базова позиция 489-508, причинява разграждането на иРНК. Това свързване предотвратява трансляцията на протеина apoC-III, като по този начин се премахва инхибиторът на триглицеридния клирънс и се дава възможност за метаболизъм чрез независим от LPL път.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти на Waylivra върху липидните параметри

В APPROACH, клиничното проучване Фаза 3 при пациенти с FCS, Waylivra намалява нивата на триглицеридите на гладно, общия холестерол, non-HDL холестерола, apoC-III, apoB-48 и триглицеридите от хиломикроните и повишава нивата на LDL-C, HDL-C и apoB (вж. Таблица 3).

Таблица 3: Средна изходна и процентна промяна в липидните параметри от изходното ниво до Месец 3

Липиден параметър (g/l за apoC-III, apoB, apoB-48; mmol/l за холестерол, триглицериди)	Плацебо (N=33)		Воланесорсен 285 mg (N=33)	
	Изходна стойност	% промяна	Изходна стойност	% промяна
Триглицериди	24,3	+24%	25,6	-72%
Общ холестерол	7,3	+13%	7,6	-39%
LDL-C	0,72	+7%	0,73	+139%
HDL-C	0,43	+5%	0,44	+45%
Non-HDL-C	6,9	+14%	7,1	-45%
ApoC-III	0,29	+6%	0,31	-84%
ApoB	0,69	+2%	0,65	+20%
ApoB-48	0,09	+16%	0,11	-75%
Триглицериди от хиломикрони	20	+38%	22	-77%

Сърдечна електрофизиология

При концентрация на лекарството 4,1 пъти по-висока от максималната плазмена концентрация (C_{max}) при максималната препоръчителна доза (285 mg подкожно инжектиране) воланесорсен не удължава коригирания за сърдечна честота QT (QTc) интервал.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване APPROACH при пациенти с FCS

Проучването APPROACH е рандомизирано, двойносляпо плацебо-контролирано 52-седмично многоцентрово клинично проучване при 66 пациенти с FCS, което оценява воланесорсен 285 mg, прилаган като подкожна инжекция (33 пациенти са лекувани с воланесорсен, 33 – с плацебо). Основните критерии за включване са диагноза FCS (хиперлипопротеинемия тип 1) в комбинация с анамнеза за хиломикронемия, доказана чрез документиране на млековиден серум или документиране на измерване на TG на гладно ≥ 880 mg/dl.

Диагностиката на FCS изисква документиране на поне едно от следните:

- Потвърден хомозигот, комбиниран хетерозигот или двоен хетерозигот за известни мутации за загуба на функция в гените, причиняващи тип 1 (като LPL, APOC2, GPIIIBP1 или LMF1)
- LPL активност в плазмата след добавяне на хепарин $\leq 20\%$ от нормата.

Пациентите, приемащи Glycerb в рамките на 2 години преди скрининга, са изключени от проучването.

Деветнадесет от 33-те пациенти в групата на воланесорсен са завършили 12-месечно лечение. При тринадесет от тези пациенти е извършена корекция на дозата/временно спиране на лечението в проучването. При 5 от тези 13 приложението е временно прекратено, при 5 е направена корекция на дозата, а при 3 приложението е временно прекратено и дозата е коригирана.

Средната възраст е 46 години (диапазон 20-75 години, 5 пациенти ≥ 65 години); 45% са мъже; 80% са бели, 17% са азиатци, а 3% са от други раси. Средният индекс на телесна маса е 25 kg/m^2 . При 76% от пациентите се съобщава анамнеза за документиран остър панкреатит, а

при 15% от пациентите е съобщена анамнеза за диабет; 21% от пациентите имат анамнеза за липемия ретиналис и 23% от пациентите имат анамнеза за еруптивни ксантоми. Средната възраст при диагностицирането е 27 години, като 23% показват липса на известна генетична мутация, причиняваща FCS.

При включване в проучването 55% от пациентите получават лечение за понижаване на липидите (48% на фибрати, 29% на рибео масло, 20% на инхибитори на HMG-CoA редуктазата), 27% приемат лекарства за болка, 20% приемат инхибитори на тромбоцитната агрегация, а 14% приемат хранителни добавки. Основната липидопонижаваща терапия продължава по време на цялото проучване. При пациентите е забранено провеждане на плазмафереза в рамките на 4 седмици преди скрининга или по време на проучването; 11% от пациентите са получили преди това генна терапия за липопротеин липазен дефицит (т.е. алипоген типарвовек), средно 8 години преди началото на това проучване. След 6-седмичен въвеждащ период на диета средното ниво на триглицеридите на гладно на изходното ниво е 2 209 mg/dl (25,0 mmol/l). Спазването на диетата и ограничаването на употребата на алкохол е подкрепено чрез периодични консултации по време на проучването.

В *post hoc* анализ Wayliva води до статистически значимо понижаване на нивата на триглицеридите в сравнение с плацебо в първичната крайна точка за ефикасност, определена като процентно изменение спрямо изходното ниво до Месец 3 на триглицеридите на гладно, в допълнение към по-ниската честота на панкреатит през 52-седмичния период на лечение (Таблица 4).

При първичната крайна точка за ефикасност разликата в лечението между воланесорсен и плацебо по отношение на средната процентна промяна на триглицеридите на гладно е -94% (95% CI: -122% -67%; $p < 0,0001$, с понижаване с -77% от изходното ниво (95% CI: -97, -56) при пациенти, получаващи воланесорсен, и увеличение с 18% от изходното ниво (95% CI: -4, 39) при пациенти, получаващи плацебо (Таблица 4).

Таблица 4: Средна промяна от изходното ниво на триглицеридите на гладно в плацебо-контролираното проучване Фаза 3 при пациенти с FCS на Месец 3 (APPROACH)

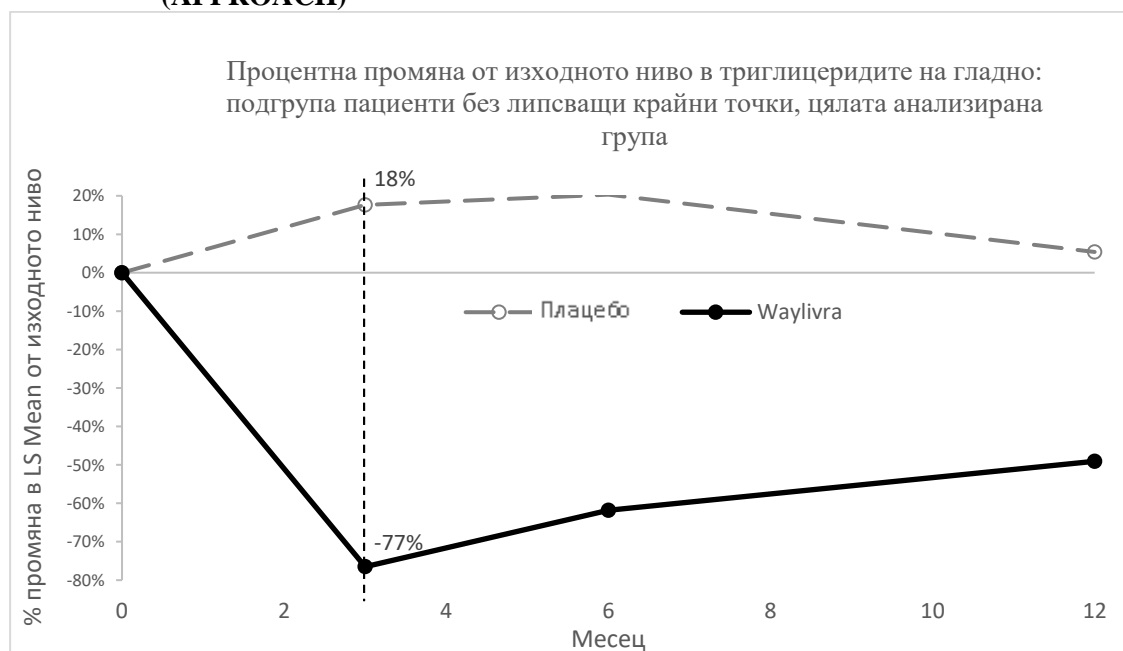
	Плацебо (N=33)	Воланесорсен 285 mg (N = 33)	Относителна разлика в промяната спрямо плацебо
Процентна промяна на средните стойности на най-малките квадрати (LS Mean) (95% CI)	+18% (-4, 39)	-77% (-97, -56)	-94%* (-122, -67)
Абсолютна промяна на средните стойности на най-малките квадрати (LS Mean) (95% CI) mg/dl или mmol/l	+92 (-301, +486) mg/dl +1 (-3, +5) mmol/l	-1712 (-2094, -1330) mg/dl -19 (-24, -15) mmol/l	-1804 (-2306, -1302) mg/dl -20 (-26, -15) mmol/l

*p-стойност < 0,0001 (първична крайна точка за ефикасност)

Разлика = средна стойност на най-малките квадрати (LS Mean) на [воланесорсен % промяна – плацебо % промяна] (модел ANCOVA)

Началото на понижението е бързо, като разделянето с плацебо се наблюдава още след 4 седмици, а максималният отговор, наблюдаван след 12 седмици, с клинично и статистически значимо понижение на триглицеридите, се запазва за 52 седмици (Фигура 1). Наблюдава се значима разлика в средната процентна промяна на триглицеридите на гладно между рамената на воланесорсен и плацебо в месеци 3, 6 и 12; рамото на воланесорсен включва пациенти, които не са завършили лечението, но са се върнали за оценяване по време на 52-седмичното проучване. Няма значими разлики в ефекта на лечението при стратификационните фактори – наличие или отсъствие на съпътстващи омега-3 мастни киселини или фибрати.

Фигура 1: Процентна промяна на средните стойности на най-малките квадрати (LS Mean) на триглицеридите на гладно в проучване Фаза 3 при пациенти с FCS (APPROACH)



Показана е процентната промяна в средните стойности на най-малките квадрати (LS Mean) от изходното ниво на триглицеридите на гладно въз основа на наблюдаваните данни. Разлика = средна стойност на най-малките квадрати (LS Mean) на [воланесорсен % промяна – плацебо % промяна] (модел ANCOVA) р-стойност от модел ANCOVA < 0,0001 на Месец 3 (първична крайна точка за ефикасност), Месец 6 и Месец 12

Допълнителни резултати за ефикасност за промените в триглицеридите са представени в Таблица 5. Повечето пациенти, приемащи воланесорсен, имат клинично значимо понижаване на триглицеридите.

Таблица 5: Допълнителни резултати за промените в триглицеридите в проучването APPROACH (първична крайна точка на Месец 3)

Параметър на Месец 3 ^a	Плацебо (N=31)	Воланесорсен 285 mg (N=30)
Процент пациенти ^b с плазмени нива на триглицеридите на гладно < 750 mg/dL (8,5 mmol/L)*	10%	77%

Процент пациенти ^в с понижение $\geq 40\%$ на триглицеридите на гладно ^{**}	9%	88%
---	----	-----

^а Крайната точка на Месец 3 е определена като средната стойност на оценките на гладно на Седмица 12 (Ден 78) и Седмица 13 (Ден 85). Ако 1 визита е пропусната, то като крайна точка е използвана другата визита.

^б Знаменателят за процентно изчисление е общият брой на пациентите във FAS с изходно ниво на триглицериди на гладно ≥ 750 mg/dl (или 8,5 mmol/l) във всяка терапевтична група.

^в Знаменателят за процентно изчисление е общият брой на пациентите във всяка терапевтична група.

* р-стойност = 0,0001

**р-стойност < 0,0001

Р-стойности от логистичен регресионен модел с лечение, наличие на панкреатит и наличие на съпътстващи омега-3 мастни киселини и/или фибрати като фактори и логаритмично трансформирани базови нива на триглицеридите на гладно като ковариата.

В проучването APPROACH броят на случаите на панкреатит при пациентите, лекувани с воланесорсен, е по-нисък в сравнение с плацебо (3 пациенти, 4 събития при 33 пациенти на плацебо спрямо 1 пациент, 1 събитие при 33 пациенти на воланесорсен).

Анализ на пациентите с анамнеза за случаи на рецидивиращ панкреатит (≥ 2 събития през 5-те години преди Ден 1 на проучването) показва значимо намаляване на пристъпите на панкреатит при лекуваните с воланесорсен пациенти в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо ($p = 0,0242$). В групата на воланесорсен от 7-мината пациенти, които са имали 24 установени панкреатични пристъпа през последните 5 години, нито един не е получил панкреатичен пристъп по време на 52-седмичния период на лечение. В групата на плацебо от 4-мата пациенти, които са имали 17 установени панкреатични пристъпи през последните 5 години, 3-ма пациенти са получили 4 панкреатични пристъпа по време на 52-седмичния период на лечение.

Открито удължено проучване при пациенти с FCS

Проучването CS7 представлява провеждащо се в момента многоцентрово, открито разширено проучване Фаза 3, което е предназначено да оцени безопасността и ефикасността на прилагането и удълженото прилагане на воланесорсен при пациенти с FCS. Всички включени пациенти са участвали в проучването APPROACH, в проучването CS16 или са нови пациенти с FCS, и са завършили оценките за допустимост, преди да получат воланесорсен 285 mg веднъж седмично или по-рядко поради причини, свързани с безопасността или поносимостта, определени в индексното им проучване. Общо 67 пациенти са лекувани и 50 (74%) пациенти остават на лечение, като от тях 38 (76%) пациенти са в групата без предходно лечение, 9 (18%) в групата на воланесорсен от APPROACH и 3 (6%) в групата с воланесорсен от CS16. При 8 от тези 50 пациенти, които все още са на лечение, приложението е временно прекратено, при 8 е направена корекция на дозата, а при 29 приложението е временно прекратено и е направена корекция на дозата.

Последните данни от текущото проучване CS7 са дадени в Таблица 6. Процентното изменение на TG на гладно от изходното ниво на индексното проучване до Месец 3 на откритото проучване за пациентите с воланесорсен от APPROACH и CS16 е съответно -49,2% и -64,9%. Процентното изменение на TG на гладно от изходното ниво на индексното проучване до Месец 6 и Месец 12 на откритото проучване за пациентите с воланесорсен от APPROACH е съответно -54,8% и -35,1%.

Таблица 6: Обобщение на триглицеридите на гладно (средно (SD, SEM), mg/dl) по време на проучването CS7

Времева точка	Група без предходно лечение (Изходно ниво на откритото проучване ^a , N=51)			APPROACH-воланесорсен (Изходно ниво на индексното проучване ^a , N=14)			CS16-воланесорсен (Изходно ниво на индексното проучване ^a , N=3)		
	n	Наблюдавана стойност	% промяна от изходното ниво в CS7	n	Наблюдавана стойност	% промяна от изходното ниво в APPROACH	n	Наблюдавана стойност	% промяна от изходното ниво в CS16
Изходно ниво ^a	51	2341 (1193, 167)	-	14	2641 (1228, 328)	-	3	2288 (1524, 880)	-
Месец 3	47	804 (564, 82)	-59,8 (37,0, 5,4)	14	1266 (812, 217)	-49,2 (34,8; 9,3)	3	855 (651, 376)	-64,9 (9,1; 5,3)
Месец 6	49	1032 (695, 99)	-45,5 (42,9, 6,1)	13	1248 (927, 257)	-54,8 (23,8; 6,6)	2	1215 (610, 352)	-43,0 (19,7, 11,4)
Месец 12	39	1345 (959, 154)	-31,6 (44,6, 7,1)	12	1670 (1198, 346)	-35,1 (45,6, 13,2)	0	1369 (897, 518)	-39,9 (34,2, 19,7)
Месец 15	22	1374 (1090, 232)	-36,4 (41,0, 8,7)	10	1886 (1219, 386)	-26,5 (57,4, 18,1)	0	NC	NC
Месец 18	9	1139 (690, 230)	-38,7 (42,1, 14,0)	7	1713 (1122, 424)	-38,4 (32,2, 12,2)	0	NC	NC

^a Изходните стойности за групата без предходно лечение са взети от откритото проучване CS7, а изходните стойности за групите на воланесорсен от APPROACH и воланесорсен от CS16 са взети от съответното индексно проучване.

NC = не е изчислено

Популация в старческа възраст

Клиничните проучвания включват 4 пациенти с FCS на възраст 65 години, лекувани с воланесорсен в рандомизирани контролни проучвания (1 пациент в проучването CS2 фаза II, 3 пациенти в APPROACH), и 6 пациенти на 65 и повече години в откритото удължено проучване (CS7). Като цяло не са наблюдавани различия в безопасността или ефикасността между тези пациенти и по-младите пациенти, но данните за тази субпопулация са ограничени.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с воланесорсен в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на фамилен синдром на хиломикронемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно инжектиране пикова плазмена концентрация на воланесорсен обикновено се достига за 2 до 4 часа. Абсолютната бионаличност на воланесорсен след еднократно подкожно приложение е приблизително 80% (най-вероятно е по-висока, тъй като е използвана AUC от 0 до 24 часа, а воланесорсен има полуживот > 2 седмици).

След доза от 285 mg веднъж седмично при пациенти с FCS изчислената средна геометрична стойност (коефициент на вариация % от средната геометрична стойност) на C_{max} в стационарно състояние е 8,92 $\mu\text{g/ml}$ (35%), AUC_{0-168h} е 136 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (38%) и C_{trough} е 127 ng/ml (58%) при пациенти, които остават отрицателни за анти-лекарствени антитела. Алтернативна схема на прилагане на 285 mg воланесорсен на всеки две седмици води до $C_{trough,ss}$ приблизително 58,0 ng/ml с подобни C_{max} и AUC в сравнение със схемата на прилагане веднъж седмично.

Разпределение

Воланесорсен бързо и значително се разпределя в тъканите след подкожно или интравенозно приложение при всички оценени видове. Изчисленият обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) при пациенти с FCS е 330 l. Воланесорсен се свързва с човешките плазмени протеини във висока степен (>98%) и свързването е независимо от концентрацията.

In vitro проучвания показват, че воланесорсен не е субстрат или инхибитор на P-гликопротеина (P-gp), протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP1B1, OATP1B3), експортната помпа за жлъчни соли (BSEP), транспортерите на органични катиони (OCT1, OCT2) или транспортерите на органични аниони (OAT1, OAT3).

Биотрансформация

Воланесорсен не е субстрат на CYP и се метаболизира в тъканите чрез ендонуклеази до образуване на по-къси олигонуклеотиди, които след това допълнително се метаболизират чрез екзонуклеази. Непромененият воланесорсен е преобладаващото съединение в циркулацията.

In vitro проучвания показват, че воланесорсен не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 или индуктор на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

Елиминиране

Елиминирането включва както метаболизъм в тъканите, така и екскреция в урината. Възстановяването на изходното лекарство в урината е ограничено при хора, като <3% от приложената подкожна доза се възстановява в рамките на 24 часа след прилагане. Основното съединение и метаболити със скъсена верига с 5 до 7 мер представляват приблизително съответно 26% и 55% от олигонуклеотидите, възстановени в урината. След подкожно приложение терминалният елиминационен полуживот е приблизително 2 до 5 седмици.

При животни елиминирането на воланесорсен е бавно и се проявява главно чрез екскреция в урината, което отразява бързия плазмен клирънс главно в тъканите. В човешката урина са идентифицирани както воланесорсен, така и по-късите олигонуклеотидни метаболити (предимно 7 мер метаболити (получени от 3'-делеции или 5'-делеции)).

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на воланесорсен при еднократно и многократно приложение при здрави доброволци и пациенти с хипертриглицеридемия показва, че C_{max} на воланесорсен е

пропорционална на дозата при дозов диапазон от 100 до 400 mg и AUC е малко повече от пропорционална на дозата при същия дозов диапазон. Стационарно състояние се достига приблизително 3 месеца след започване на лечението с воланесорсен. Наблюдава се кумулиране при C_{trough} (7- до 14-кратно) и малко или никакво увеличение на C_{max} или AUC след седмично подкожно приложение при доза от 200 до 400 mg. При доза от 50 до 100 mg се наблюдава известно кумулиране при AUC и C_{max} . Тъй като приложената доза ще бъде 285 mg на всеки две седмици или 142,5 mg седмично, се очаква малко увеличение на C_{max} или AUC при многократно приложение в клинични условия.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Популационен фармакокинетичен анализ предполага, че лекото и умерено бъбречно увреждане няма клинично значим ефект върху системната експозиция на воланесорсен. Липсват данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на воланесорсен при пациенти с чернодробно увреждане не е известна.

Възраст, пол, тегло и раса

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ възрастта, телесното тегло, полът или расата нямат клинично значим ефект върху експозицията на воланесорсен. Има ограничени данни за лица на възраст > 75 години.

Образуване на анти-воланесорсен антитела, повлияващи фармакокинетиката

Образуването на свързващи антитела към воланесорсен изглежда увеличава общата C_{trough} 2 до 19 пъти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Зависимо от дозата и времето намаляване на броя на тромбоцитите се наблюдава при проучвания с многократно приложение при дългоопашати макаци. Намаляването е постепенно, самоподдържащо се и не достига до нежелани нива. При отделни маймуни се наблюдава тежка тромбоцитопения в 9-месечното проучване на групите, третирани с лекарството, при клинично значими експозиции, като това се наблюдава и в клинични проучвания. Намаляването на броя на тромбоцитите не е остро и намалява до под 50 000 клетки/ μl . Броят на тромбоцитите се възстановява след прекратяване на лечението, но отново намалява при някои маймуни до под 50 000 клетки/ μl , след възобновяване на третирането. Намаляване на броя на тромбоцитите се наблюдава също и в проучвания с многократно приложение при гризачи. Начинът на действие за наблюдаваната тромбоцитопения понастоящем не е известен.

При неклинични проучвания нивата на воланесорсен в млякото на мишки в период на лактация са много ниски. Концентрациите в млякото на мишките са > 800 пъти по-ниски от ефективните тъканни концентрации в черния дроб на майката. Поради ниската перорална бионаличност на воланесорсен се счита за малко вероятно тези ниски концентрации в млякото да доведат до системна експозиция от кърменето (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

5 Години.

Този лекарствен продукт може да се извади от хладилника и да се съхранява в оригиналната опаковка при стайна температура (под 30°C) до 6 седмици. В този 6-седмичен период той може да се съхранява при необходимост между температурата в хладилника и стайната температура (до 30°C). Този лекарствен продукт трябва да се изхвърли незабавно, ако не се използва в рамките на 6 седмици след първото изваждане от хладилника.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Еднодозова, предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, със запушалка от силиконизирана хлоробутилова гума и прикрепена игла с капачка, напълнена да достави 1,5 ml разтвор.

Опаковка с една предварително напълнена спринцовка или групова опаковка, съдържаща 4 (4 опаковки с 1) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт трябва да се проверява визуално преди приложение. Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен до бледожълт. Ако разтворът е мътен или съдържа видими частици, съдържанието не трябва да се инжектира и продуктът трябва да се върне в аптеката.

Използвайте всяка предварително напълнена спринцовка само веднъж и след това я поставете в контейнер за остри предмети, за изхвърляне съгласно обществените указания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1360/001
EU/1/19/1360/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 май 2019 г.

Дата на последно подновяване: 04 февруари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Wayliva на пазара във всяка държава-членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да се съгласи с националния компетентен орган относно съдържанието и формата на образователната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Целта на програмата е да предостави информация за рисковете от тромбоцитопения и кървене; съвети относно мониторинга на тромбоцитите и да предостави подробности за алгоритъма за регулиране на честотата на прилагане.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава-членка, в която се продава Wayliva, всички здравни специалисти, пациенти и болногледачи, от които се очаква да предписват, освобождават и използват Wayliva, имат достъп до/им е предоставен следният образователен пакет:

- Образователен материал за лекаря
- Пакет с информация за пациента

- **Образователният материал за лекаря** трябва да съдържа:
 - Кратката характеристика на продукта
 - Ръководство за здравните специалисти

- **Ръководството за здравните специалисти** трябва да съдържа следните основни елементи:
 - Съответна информация за тромбоцитопенията и тежките кръвоизливи.
 - Данни за популацията с по-висок риск от тромбоцитопения и кървене (напр. пациенти с тегло под 70 kg) и пациенти, за които Wayliva е противопоказан (т.е. пациенти с хронична или необяснима тромбоцитопения).
 - Препоръки за мониторинг на тромбоцитите, включително препоръки за коригиране на дозата, както преди, така и по време на лечението.
 - Пациентите трябва да бъдат информирани за възможността от тромбоцитопения и че трябва незабавно да потърсят лекарска помощ в случай на признаци на кървене. На пациентите трябва да се напомня да прочетат листовката и ръководството за пациента/болногледача.
 - Информация за регистъра на заболяването FCS и проучването PASS, и значението на приноса за тези проучвания.

- **Пакетът с информация за пациента** трябва да съдържа:
 - Листовката
 - Ръководство за пациента/болногледача

- **Ръководството за пациента/болногледача** трябва да съдържа следната основна информация:
 - Съответна информация за тромбоцитопенията и тежките кръвоизливи.
 - Важността на мониторинга на нивата на тромбоцитите.
 - Възможната нужда от коригиране на дозата или временно спиране на лечението, базирани на резултатите от изследването на тромбоцитите.
 - Необходимостта да се знае и да се внимава за признаците на тромбоцитопения и значението на търсенето на незабавна помощ от медицински специалист.
 - Информация за регистъра на заболяването FCS и проучването PASS, и насърчаване на участието в тези проучвания.

- Съобщаване на всяка нежелана лекарствена реакция на медицински специалист.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешаване за употреба под условие и съгласно чл. 14, ал. 7 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): заявителят трябва да проведе и представи резултатите от проучване въз основа на Регистър, за да оцени безопасността на Waylivra по отношение на тромбоцитопения и кървене (включително честота, тежест и изход) при пациенти с FCS съгласно препоръката за дозата и алгоритъма за прилагане, и да проучи спазването на изискванията за мониторинг на тромбоцитите и корекция на дозата.</p> <p>Заявителят ще осигури дългосрочното проследяване на пациентите в Регистъра.</p>	<p>3-то тримесечие 2026 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Waylivra 285 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
воланесорсен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 200 mg воланесорсен натрий, еквивалентно на 190 mg воланесорсен.
Всяка еднодозова предварително напълнена спринцовка съдържа 285 mg воланесорсен в 1,5 ml
разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Може да се съхранява на стайна температура
до 6 седмици.

Дата на първото изваждане от хладилника:

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1360/001
EU/1/19/1360/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Waylivra

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – ГРУПОВА ОПАКОВКА С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Waylivra 285 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
воланесорсен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 200 mg воланесорсен натрий, еквивалентно на 190 mg воланесорсен.
Всяка еднодозова предварително напълнена спринцовка съдържа 285 mg воланесорсен в 1,5 ml
разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Групова опаковка: 4 (4 опаковки с 1) предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Може да се съхранява на стайна температура
до 6 седмици.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1360/001
EU/1/19/1360/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Waylivra

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – ГРУПОВА ОПАКОВКА БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Waylivra 285 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
воланесорсен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 200 mg воланесорсен натрий, еквивалентно на 190 mg воланесорсен.
Всяка еднодозова предварително напълнена спринцовка съдържа 285 mg воланесорсен в 1,5 ml
разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка. Компонент на групова опаковка, не може да се
продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Може да се съхранява на стайна температура
до 6 седмици.

Дата на първото изваждане от хладилника:

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1360/001
EU/1/19/1360/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Waylivra

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Waylivra 285 mg инжекционен разтвор
воланесорсен
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Waylivra 285 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка воланесорсен (volanesorsen)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Waylivra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Waylivra
3. Как да използвате Waylivra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Waylivra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Waylivra и за какво се използва

Waylivra съдържа активното вещество воланесорсен, което помага за лечение на състояние, наречено фамилен синдром на хиломикронемия. Това е генетично заболяване, което води до необичайно високи нива на масти, наречени триглицериди, в кръвта. Това може да доведе до възпаление на панкреаса, причинявайки силна болка. Заедно с контролирана диета с ниско съдържание на мазнини, Waylivra помага за понижаване нивата на триглицеридите в кръвта Ви.

Waylivra може да се прилага след като вече сте приемали други лекарства, използвани за понижаване на нивата на триглицеридите в кръвта, без те да имат голям ефект.

Waylivra ще Ви бъде даден само ако генетичното изследване потвърди, че имате фамилен синдром на хиломикронемия и рискът от панкреатит се счита за много висок.

Трябва да продължите да спазвате диетата с много ниско съдържание на мазнини, която Вашият лекар Ви е предписал, по време на лечението с Waylivra.

Това лекарство е предназначено за пациенти на възраст 18 и повече години.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Waylivra

Не използвайте Waylivra

- ако сте алергични към воланесорсен или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);

- ако имате състояние, наречено тромбоцитопения, което означава, че имате много малък брой тромбоцити в кръвта (по-малко от $140 \times 10^9/l$). Може да забележите това, ако се нараните и има кръвене, спирането на което отнема много време (повече от 5-6 минути при одрасване на кожата). Вашият лекар ще направи тест за това преди началото на лечението с това лекарство. До този момент може да не знаете, че имате това състояние или какво може да го е причинило.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да използвате Waylivra.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Waylivra, ако имате или сте имали някой от следните медицински проблеми:

- много високи нива на триглицеридите, което не се дължи на фамилия синдром на хиломикронемия;
- нисък брой на тромбоцитите, вид клетки в кръвта Ви, които се слепват заедно, за да й помогнат да се съсирят (тромбоцитопения); Вашият лекар ще направи изследване на кръвта, преди да започнете да прилагате това лекарство, за да провери броя на тромбоцитите в кръвта Ви.
- някакви чернодробни или бъбречни проблеми.

Изследвания на кръвта

Вашият лекар ще направи изследване на кръвта, преди да започнете да прилагате това лекарство, за да провери броя на тромбоцитите. След като започнете да използвате Waylivra, ще проверява нивата на тромбоцитите на редовни интервали.

Трябва незабавно да се консултирате с Вашия лекар, ако имате признаци за ниски нива на тромбоцитите като необичайно или продължително кръвене, червени петна по кожата (нарочани петехии), необяснимо кръвонасядане, неспиращо кръвене или кръвене от носа или ако получите скованост на врата или силно главоболие.

Вашият лекар може също да прави изследвания на кръвта на всеки 3 месеца, за да проверява за признаци на увреждане на черния Ви дроб. Трябва да посетите Вашия лекар незабавно, ако имате признаци на увреждане на черния дроб като пожълтяване на кожата и очните ябълки, болка или подуване на корема, гадене или повръщане, обърканост или общо неразположение.

Ако е необходимо, Вашият лекар може да промени честотата на прилагане на това лекарство или може да го спре за определен период от време. Може да се наложи да се консултирате със специалист по кръвни заболявания, за да се определи дали лечението с Waylivra трябва да продължи или трябва да бъде спряно.

Изследвания на урина

Вашият лекар може да прави изследване на урината и/или кръвта на всеки 3 месеца, за да проверява за признаци на увреждане на бъбреците. Трябва да посетите Вашия лекар незабавно, ако имате някакви признаци на увреждане на бъбреците като подуване на глезените, краката и стъпалата, отделяне на по-малки количества урина от обикновено, недостиг на въздух, гадене, обърканост или чувство на силна умора или сънливост.

Диета

Преди да започнете да използвате това лекарство, трябва да сте на диета, предназначена да помогне за понижаване на нивата на триглицеридите в кръвта Ви.

Важно е да се придържате към тази диета за понижаване на триглицеридите, докато използвате Waylivra.

Деца и юноши

Не използвайте Waylivra, ако сте под 18-годишна възраст. Waylivra не е проучван при пациенти под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Waylivra

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Важно е да информирате Вашия лекар, ако вече сте лекувани с някое от следните:

- лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци, например ацетилсалицилова киселина, дипиридамолен или варфарин;
- други лекарства, които могат да променят начина на съсирване на кръвта, включително нестероидни противовъзпалителни средства като ибупрофен, лекарства, използвани за предотвратяване на инфаркти и инсулти, като клопидогрел, тикагрелор и прасугрел, антибиотици като пеницилин, лекарства като ранитидин (използван за намаление на стомашната киселинност) и хинин (използван за лечение на малария).
- лекарства, които могат да причинят проблеми с черния дроб, като парацетамол.

Waylivra с алкохол

Ефектът от приемането на Waylivra с алкохол не е известен. Трябва да избягвате приема на алкохол по време на лечението с това лекарство поради риск от чернодробни проблеми.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. За предпочитане е да се избягва употребата на Waylivra по време на бременност.

Не е известно дали Waylivra преминава в кърмата. Препоръчва се да обсъдите кърменето с Вашия лекар, за да видите какво е най-добро за Вас и Вашето дете.

Шофиране и работа с машини

Не е вероятно Waylivra да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Waylivra

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Преди да получите това лекарство, други причини за високите нива на триглицеридите като диабет или проблеми с щитовидната жлеза, ще бъдат изключени от Вашия лекар.

Вашият лекар ще Ви каже колко често трябва да приемате това лекарство. Той може да променя честотата на прилагане или да го спре за определен период от време или за постоянно в зависимост от резултатите от изследванията на кръвта и урината или появата на нежелани реакции.

Вие или човекът, който се грижи за Вас, ще бъдете обучени как да прилагате Waylivra според инструкциите в тази листовка. Waylivra трябва да се инжектира под кожата по начина, който Ви е показал лекарят, медицинската сестра или фармацевтът, и трябва да се уверите, че инжектирате цялата течност в спринцовката. Всяка предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с това лекарство Ви дава доза от 285 mg в 1,5 ml.

Преди да използвате това лекарство, важно е да прочетете, да разберете и да следвате внимателно инструкциите за употреба.

Инструкциите за употреба са предоставени в края на тази листовка.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Waylivra

Ако инжектирате твърде много Waylivra, свържете се с Вашия лекар или фармацевт или незабавно отидете в център за спешна медицинска помощ, дори и да нямате симптоми.

Ако сте пропуснали да използвате Waylivra

Ако пропуснете доза, свържете се с Вашия лекар, за да попитате кога да приложите следващата доза. Ако пропуснете доза и забележите това в рамките на 48 часа, трябва да приложите пропуснатата доза възможно най-скоро. Ако не сте забелязали това в рамките на 48 часа, забравената доза трябва да се пропусне и да се приложи следващата планирана инжекция. Не инжектирайте повече от една доза в рамките на 2 дни.

Ако сте спрели употребата на Waylivra

Не спирайте приложението на Waylivra, освен ако не сте обсъдили спирането на лечението Ви с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Ако получите някоя от следните нежеланите реакции, свържете се с Вашия лекар незабавно:

- Симптоми, които могат да показват нисък брой на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитите са важни клетки за кръвосъсирването). Трябва незабавно да се консултирате с Вашия лекар, ако имате признаци за ниски нива на тромбоцитите като необичайно или продължително кървене, червени петна по кожата (наричани петехии), необяснимо кръвонасядане, неспиращо кървене или кървене от носа или ако получите скованост на врата или силно главоболие.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Реакции на мястото на инжектиране (болка, зачервяване, топлина, сухота, подуване, сърбеж, смъдене, втвърдяване, образуване на пъпка, посиняване, кървене, изтръпване, промяна в цвета или чувство на парене на мястото на инжектиране). Можете да намалите вероятността от реакция на мястото на инжектиране, ако изчакате Waylivra да достигне стайна температура преди инжектирането и като сложите лед на мястото на инжектиране след това.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Изследвания на кръвта, показващи необичайно високи или ниски нива на белите кръвни клетки в кръвта Ви
- Лесно или прекомерно кръвонасядане или синини без очевидна причина
- Кървене под кожата, което се проявява като обрив, кървене от венците или устата, кръв в урината или изпражненията, кървене от носа или необичайно тежък менструален цикъл
- Алергична реакция, чиито симптоми включват кожен обрив, скованост на ставите или повишена температура

- Кръв или белтък в урината
- Промени в резултатите на някои изследвания на кръвта, включително:
 - повишаване нивото на някои съставки в кръвта: креатинин, урея, трансминази, чернодробни ензими
 - увеличаване на времето за съсирване на кръвта
 - понижаване на нивата на хемоглобин в кръвта Ви
 - понижаване на количеството кръв, преминаващо през бъбреците
- Диабет, чиито симптоми включват повишена жажда, честа нужда от уриниране (особено през нощта), силен глад, силна умора и необяснима загуба на тегло
- Безсъние
- Главоболие, скованост, изтръпване или мравучкане, чувство на слабост или припадък, замайване или треперене
- Зрителни смущения като проблисъци от светлина или кратка, временна слепота в едното око, кръвене под повърхността на окото или замъглено зрение
- Високо кръвно налягане
- Горещи вълни, повишено изпотяване, нощни изпотявания, студени тръпки, чувство на горещина, болка, грипоподобно заболяване или усещане за неразположение
- Кашлица, затруднено дишане, запушен нос, подуване на гърлото, хрипове
- Гадене или повръщане, сухота в устата, диария, подуване на шията, лицето или венците, болки или подуване на корема, лошо храносмилане
- Зачервяване на кожата, обрив, пъпки, удебеляване или образуване на белези, или сърбеж на кожата, известно като уртикария
- Мускулна болка, болка в ръцете или краката, болка или скованост на ставите, болка в гърба, болка във врата, болка в челюстта, мускулни спазми или други болки по тялото
- Силна умора (изтощение), слабост или липса на енергия, задържане на течности, гръдна болка, несвързана със сърцето

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Waylivra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на спринцовката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Waylivra може да се съхранява на стайна температура (до 30°C) в оригиналната опаковка до 6 седмици след изваждането от хладилника. През това време това лекарство може да се съхранява на стайна температура или да се постави обратно в хладилника, ако е необходимо. Датата на първото изваждане на опаковката от хладилника трябва да бъде записана на посоченото място на картонената кутия. Ако не се използва в рамките на 6 седмици след първото изваждане от хладилника, лекарството трябва да се изхвърли. Ако срокът на годност, даден на етикета на спринцовката, изтече през 6-седмичния период на съхранение на стайна температура, спринцовката не трябва да се използва и трябва да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако разтворът е мътен или съдържа частици; той трябва да е бистър и безцветен до бледожълт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Waylivra

Активното вещество е воланесорсен. Всяка еднодозова предварително напълнена спринцовка съдържа 285 mg воланесорсен в 1,5 ml разтвор.

Другите съставки са вода за инжекции, натриев хидроксид и хлороводородна киселина (за регулиране на нивото на киселинност, вижте точка 2 „Натрий“).

Как изглежда Waylivra и какво съдържа опаковката

Waylivra се предлага в картонена кутия като еднодозова спринцовка с игла и капачка на иглата, предварително напълнена с бистър, безцветен до бледожълт разтвор. Напълнена е така, че да осигури инжектирането на 1,5 ml разтвор при натискане на буталото на спринцовката докрай.

Предлага се или като картонена кутия, съдържаща 1 предварително напълнена спринцовка, или като групова опаковка по 4 (4 картонени кутии по 1) предварително напълнени спринцовки.

Притежател на разрешението за употреба

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
Ирландия

Производител

Almac Pharma Services Ireland Ltd.
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

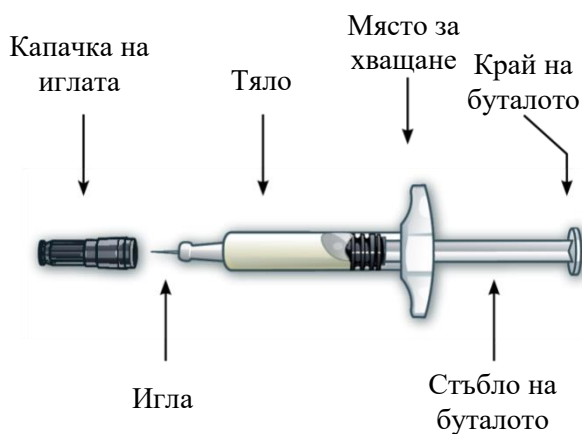
Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Указания за употреба

Waylivra е подкожна инжекция, прилагана чрез предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

Не използвайте Waylivra, докато не разберете напълно процедурата, описана по-долу. Ако имате някакви въпроси относно това как да използвате Waylivra, моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

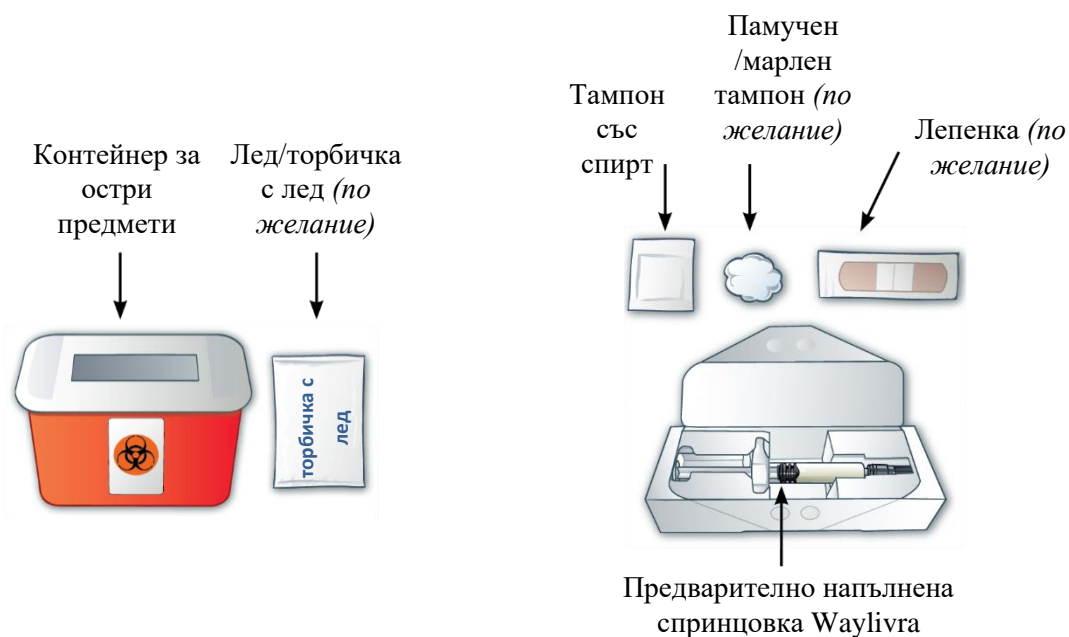
Компоненти на предварително напълнената спринцовка



Подготовка за инжектиране

1. Измийте ръцете си и подгответе консумативите

Измийте старателно ръцете си със сапун (поне 3 минути) и ги изсушете добре. Поставете следните предмети върху чиста, равна повърхност на добре осветено място (Фигура А).



Фигура А

2. Оставете инжекционния разтвор да достигне стайна температура

Ако спринцовката е била в хладилника, оставете я да достигне стайна температура, като я извадите от хладилника най-малко 30 минути преди инжектирането.

Инжектирането със студена течност може да причини реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване или подуване.

Не затопляйте спринцовката по никакъв друг начин, като например в микровълнова фурна или топла вода.



Фигура Б

3. Проверете срока на годност

Проверете срока на годност върху картонената кутия.

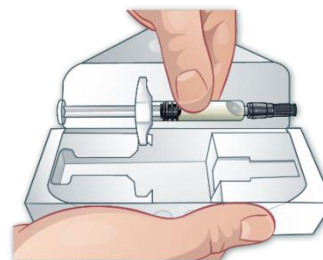
Срокът на годност върху кутията се отнася до времето, през което продуктът се съхранява в хладилник.

Датата на първото изваждане на опаковката от хладилника трябва да бъде записана на посоченото място на картонената кутия.

Не използвайте Waylivra, ако срокът на годност е изтекъл или ако спринцовката е съхранявана повече от 6 седмици при стайна температура. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт, за да получите нова.

4. Извадете спринцовката и проверете лекарството

Отворете картонената кутия и извадете спринцовката, като я хванете за тялото и я издърпате навън (Фигура В).

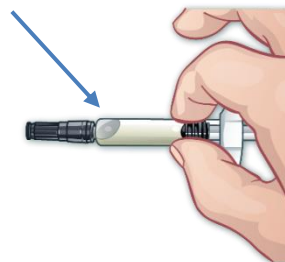


Фигура В

Погледнете течността в спринцовката. Лекарството трябва да е бистро до бледожълто на цвят. Нормално е да видите голям въздушен мехур (Фигура Г).

Не се опитвайте да премахнете въздушния мехур преди инжектирането. Инжектирането на разтвора с въздушния мехур е безвредно.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е мътна или има плаващи частици.



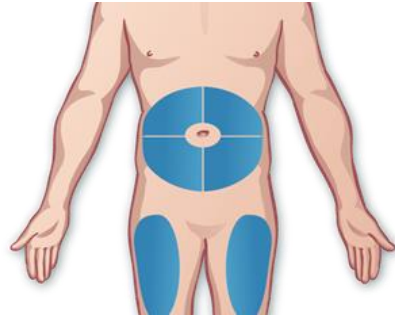
Фигура Г

5. Изберете място за инжектиране

Ако се инжектирате сами:

Стомах – областта на стомаха, както е показано, с изключение на 5 см около пъпа.

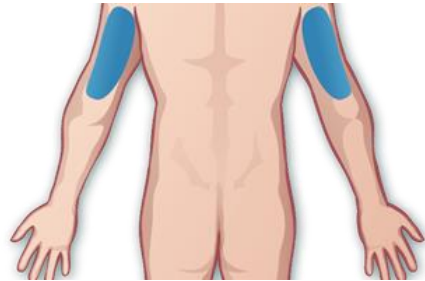
Бедра – средната предна област, както е показано (Фигура Д).



Фигура Д

Ако поставяте инжекция на някой друг като обгрижващо лице, в допълнение към горните места:

Ръце – горната задна област, както е показано (Фигура Е).



Фигура Е

За всички инжекции:

Сменяйте областта на инжектиране при всяка инжекция.

Избягвайте инжектиране в талията, където областта на инжектиране може да се търка в дрехи или да бъде притискана.

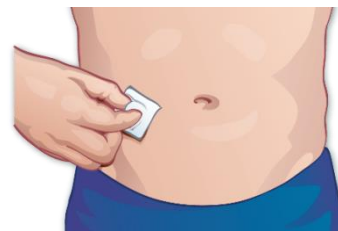
Не инжектирайте в татуировки, бенки, белези, родилни белези, синини, обриви или области, където кожата е болезнена, зачервена, твърда, наранена, изгорена или възпалена.

Говорете с Вашия медицински специалист, ако не сте сигурни къде да инжектирате.

Инжектиране

6. Подгответе мястото на инжектиране

Почистете избраното място на инжектиране с тампон, напоен със спирт (Фигура Ж).



Фигура Ж

7. Отстранете капачката на иглата

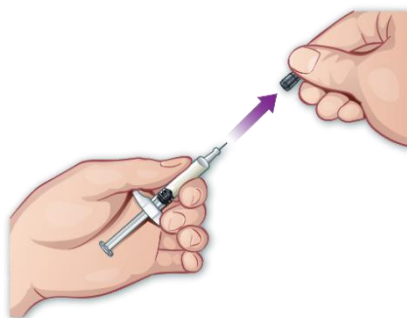
Отстранете капачката на иглата, като държите тялото на спринцовката с иглата, насочена настрани от Вас, и издърпате капачката от иглата право напред (Фигура З).

На върха на иглата може да видите капка течност. Това е нормално.

Не дръжте буталото, докато сваляте капачката на иглата.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако иглата изглежда повредена.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако я изпуснете, след като сте отстранили капачката на иглата.



Фигура З

8. Захванете кожата

С помощта на свободната си ръка захванете кожата около мястото на инжектиране (Фигура И).



Фигура И

9. Въведете иглата

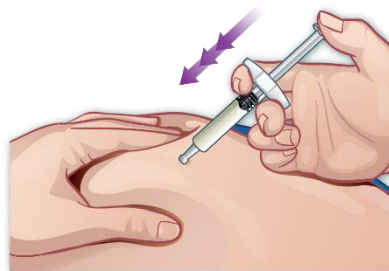
Въведете иглата в мястото на инжектиране с бързо и уверено движение, без да докосвате буталото. Иглата трябва да бъде въведена под ъгъл 45 градуса спрямо повърхността на кожата (Фигура К).



Фигура К

10. Инжектирайте Waylivra

Инжектирайте течността, като държите спринцовката, а палецът Ви е върху буталото, и **бавно натискате** буталото, докато спринцовката се изпразни напълно (Фигура Л и М).



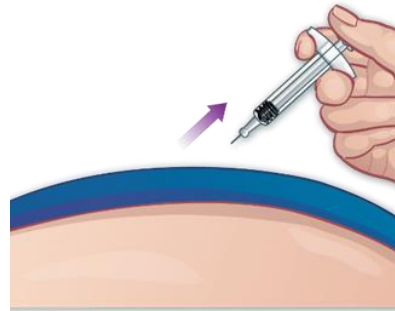
Фигура Л



Фигура М

11. Извадете иглата

Извадете иглата от мястото на инжектиране, като я издърпате под същия ъгъл, под който сте я въвели (Фигура Н).



Фигура Н

След инжектирането

12. Изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за остри предмети

Непосредствено след инжектирането изхвърлете използваната спринцовка според указанията на Вашия лекар, обикновено в контейнер за остри предмети (фигура О), като следвате тези стъпки.

Изхвърлете капачката на иглата след инжектирането.

Не поставяйте капачката обратно на спринцовката.

Ако нямате контейнер за остри предмети, можете да използвате контейнер за домашни отпадъци, който е:

- произведен от здрава пластмаса,
- възможно да бъде затворен плътно с непробиваем капак, без да има възможност остри предмети да изпаднат,
- изправен и стабилен по време на употреба,
- непрониклив,
- правилно обозначен за наличието на опасен отпадък в него.



Фигура О

Когато контейнерът за остри предмети е почти пълен, ще трябва да спазвате местните указания за правилното му изхвърляне. Може да има специални местни закони относно начина, по който трябва да изхвърляте използваните игли и спринцовки. Попитайте Вашия фармацевт или посетете местния уебсайт на Министерството на здравеопазването (при наличие на такъв) за повече подробности относно начина, по който трябва да изхвърляте остри предмети във Вашето местожителство.

Не изхвърляйте използвания контейнер за остри предмети с битовите отпадъци.

Не рециклирайте използван контейнер за остри предмети.

Винаги дръжте контейнера за остри предмети далеч от деца и домашни любимци.

13. Третиране на мястото на инжектиране

Ако видите кръв на мястото на инжектиране, леко притиснете мястото със стерилен памучен тампон или марля и поставете лепенка, ако е необходимо (Фигура П).

Не разтърквайте мястото след инжектирането.



Фигура П

Можете също така да поставите лед на мястото на инжектиране, за да намалите болката, зачервяването или дискомфорта (Фигура Р).



Фигура Р

Съхранение

Информация за съхранение

При първото получаване на Waylivra предварително напълнените спринцовки трябва да се съхраняват в техните опаковка в хладилник (2°C-8°C).

Waylivra може да се съхранява при стайна температура (8°C-30°C), в картонената кутия, за да се предпази от светлина, до 6 седмици. През този 6-седмичен период това лекарство може да се съхранява при стайна температура или да се постави обратно в хладилника.

Не замразявайте предварително напълнената спринцовка Waylivra.

Не изваждайте от опаковката и не отстранявайте капачката на иглата, докато не сте готови за инжектиране.

Изхвърлете незабавно това лекарство, ако не сте го използвали в рамките на 6 седмици след първото изваждане от хладилника. Трябва да видите датата, която сте написали върху картонената кутия, за да сте сигурни.